

# Острые респираторные инфекции: основные проявления, механизмы развития, симптоматическая и патогенетическая терапия

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

В формировании симптомов острых респираторных инфекций (ОРИ) иммунологический ответ организма на внедрение вируса вносит даже больший вклад, нежели собственно повреждающее действие инфекционного агента. Важную роль в развитии как местных, так и общих проявлений, играют провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, -6; фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), брадикинин, а также нейрорефлекторные механизмы. Основными локальными проявлениями ОРИ в большинстве случаев являются назальные симптомы, которые развиваются буквально с первого дня заболевания и сохраняются до 5–7 и более суток. При этом острый воспалительный процесс в 90% случаев распространяется на слизистую оболочку не только носовой полости, но и околоносовых пазух (острый риносинусит). Фитопрепарат Синупрет® – комплексное средство патогенетически ориентированной терапии, способное нормализовать реологические и биологические свойства назального секрета, позитивно влиять на мукоцилиарный клиренс, улучшать носовое дыхание и дренаж параназальных синусов, а также оказывать иммуномодулирующее, противовирусное и антимикробное действие. Его применение позволяет избежать полипрагмазии и повысить приверженность пациентов лечению.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, провоспалительные цитокины, брадикинин, острый риносинусит, фитониринг, Синупрет®.

Среди возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ) вирусной этиологии выделяют представителей 200 различных сероваров, при этом наиболее часто – в 30–50% случаев – ОРИ вызывают вирусы рода *Rhinovirus*, на втором месте по распространенности (10–15%) – представители рода *Coronavirus* (Johnston S., Holgate S., 1996; Heikkinen T., Järvinen A., 2003; Lu Y. et al., 2013).

Как известно, в отношении вирусных ОРИ речь обычно идет о неспецифической профилактике и симптоматической терапии, поскольку специфическая этиотропная терапия, равно как и специфическая иммунопрофилактика ОРИ, на сегодняшний день возможны только в отношении вирусов гриппа, на долю которых приходится лишь 5–15% ОРИ (Zambon M.C. et al., 2001). Однако для осознания потенциальных возможностей патогенетически ориентированного лечения вирусных ОРИ практическому врачу следует в полной мере осознавать патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования их основных проявлений. Большая работа в этом направлении проделана R. Eccles (2005), который подробно разобрал биохимические, иммунологические, рефлекторные аспекты формирования таких симптомов ОРИ, как боль в горле, чихание, ринорея, заложенность носа, боль в области параназальных синусов, слезотечение, кашель, головная боль, лихорадка и озноб, потеря аппетита, боль в мышцах и изменения настроения.

## Основные проявления ОРИ: патогенетические механизмы

При рассмотрении патогенеза ОРИ важно учитывать, что иммунологический ответ организма на внедрение вируса вносит в формирование симптомов ОРИ даже больший вклад, нежели собственно повреждающее действие инфекционного агента (Turner R.V., 1997). Гистологические исследования слизистой оболочки полости носа у пациентов с ОРИ не продемонстрировали никаких морфологических изменений назального эпителия, помимо существенного увеличения числа полиморфноядерных лейкоцитов на ранних стадиях инфекции. Первичным триггерным звеном в развитии острой фазы воспаления является взаимодействие возбудителя ОРИ с макрофагами слизистой оболочки полости носа. На мембране макрофагов экспрессированы толл-подобные рецепторы (toll-like receptors), которые распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны микроорганизмов (например липополисахариды, липотейхоевую кислоту и др.) и модулируют продукцию цитокинов (Beutler B., 2003; Hattori M., Taylor T.D., 2009). Именно брадикинин (как основной медиатор воспаления) и провоспалительные цитокины вызывают типичный комплекс симптомов ОРИ (рис. 1) (Eccles R., Weber O. (Eds), 2009; Eccles R., 2011).

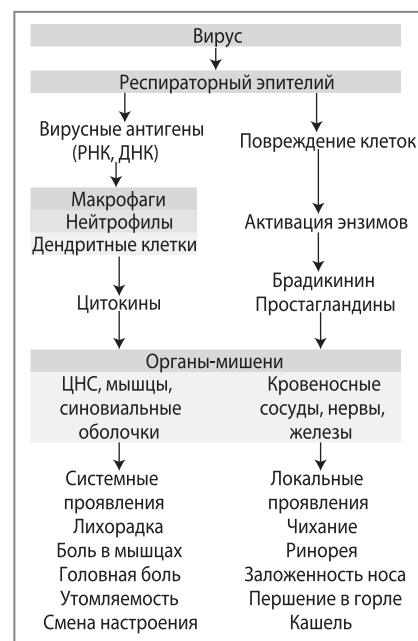


Рис. 1. Механизм развития основных системных и локальных проявлений ОРИ (модифицировано по: Eccles R., Weber O. (Eds), 2009). ЦНС – центральная нервная система

Основными локальными проявлениями ОРВИ в большинстве случаев являются назальные симптомы, которые развиваются наиболее рано, буквально с первого дня заболевания, и в дальнейшем сохраняются до 5–7 и более суток. При рассмотрении назальных симптомов ОРВИ следует учитывать, что острый воспалительный процесс зачастую распространяется на слизистую оболочку не только носовой полости, но и околоносовых пазух. В соответствии с данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии при ОРВИ в 90% случаев отмечают катаральное воспаление слизистой оболочки придаточных пазух носа, проявляющееся в виде их отечности, застоя секрета (Gwaltney J.M.Jr. et al., 1994). В связи с этим в последнее время в зарубежных и отечественных источниках используется термин «острый риносинусит» (Кривоустов С.П., 2009; Петрова Л.Г., 2013).

### Чихание

Чихание как один из самых ранних симптомов ОРВИ является рефлекторным актом, опосредованным чувствительными волокнами тройничного нерва, иннервирующего слизистую оболочку полости носа, его придаточных пазух и части носоглотки. Гистаминовые рецепторы сенсорных волокон тройничного нерва раздражаются вследствие локального воспалительного процесса, после чего импульс по сенсорным волокнам передается в соответствующий центр продолговатого мозга. Двигательная часть рефлекторной дуги обеспечивается моторными волокнами лицевого нерва, непосредственно отвечающего за акт чихания (Leung A.K., Robson W.L., 1994). При этом импульс распространяется и по холинергическим парасимпатическим волокнам лицевого нерва, что вызывает слезотечение, ринорею, заложенность носа (рис. 2) (Muether P.S., Gwaltney J.M.Jr., 2001; Eccles R., 2003; цит. по: Eccles R., 2005).

### Ринорея

Выделения из носа при ОРВИ представляют собой комплекс секрета слизистых желез и бокаловидных клеток слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, плазматических клеток и экссудата плазмы крови из субэпителиальных капилляров слизистой оболочки. Состав выделений зависит от стадии и выраженности воспалительного ответа. На ранней стадии преобладает водянистый секрет слизистых желез, продукция которого стимулируется по вышеуказанному механизму чихательного рефлекса (Eccles R., 2003; цит. по: Eccles R., 2005).

Ранее предполагалось, что цвет выделений из носа может служить для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального острого риносинусита, однако эта гипотеза не получила доказательных подтверждений. На самом деле цвет назального секрета отражает скорее тяжесть протекающего процесса, чем его этиологию (Murray S. et al., 2000).

В нейтрофильных гранулоцитах и провоспалительных моноцитах содержатся азурофильные гранулы, которые окрашены в зеленый цвет за счет наличия фермента миелопероксидазы. Если в назальном секрете мало лейкоцитов, он выглядит белым или прозрачным, с увеличением числа лейкоцитов выделения становятся желтыми (светло-зелеными), а при большом количестве лейкоцитов — зелеными (Stockley R.A. et al., 2001). Таким образом, цвет выделений из носа не может служить показанием для диагностики острого бактериального риносинусита и соответственно назначения антибиотиков.

### Заложенность носа

Заложенность носа вызвана расширением крупных вен назального эпителия (венозных синусов) в ответ на действие сосудорасширяющих медиаторов воспаления, таких, как брадикинин (Eccles R., 2000). Эти синусы хорошо развиты в пере-

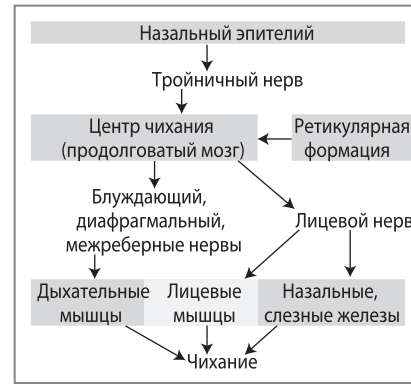


Рис.2. Рефлекторная дуга чихательного рефлекса (модиф. по: Muether P.S., Gwaltney J.M.Jr., 2001; Eccles R., 2005)

дних отделах нижних носовых раковин и носовой перегородки. При застое крови в пещеристых венозных сплетениях раковины набухают, увеличиваются в размерах, что приводит к сужению просвета носового клапана, иногда до полной обструкции полости носа (Морозова С.В., Митюк А.М., 2011).

Динамическая асимметрия воздушного потока в правой и левой половинах полости носа под влиянием симпатических стимулов (так называемый назальный цикл) при ОРВИ выражена значительно сильнее, чем в норме, поэтому дыхание через одну ноздрю может сохраняться, хотя и не в полном объеме, даже когда развивается полная обструкция второй. Такая асимметрия не устраняется, хотя и ослабевает, даже при применении назальных деконгестантов (Williams R.G., Eccles R., 1992).

Выраженность заложенности носа постепенно нарастает в течение первой недели ОРВИ.

### Боль в области параназальных синусов

Как указано выше, параназальные синусы в 90% случаев вовлекаются в воспалительный процесс при ОРВИ — развивается отечность выстилающей их слизистой оболочки, скопление секрета с частичной или полной обструкцией устьев (острый риносинусит) (Gwaltney J.M.Jr. et al., 1994).

Характерным признаком ОРВИ является боль в области придаточных пазух носа, связанная с несколькими факторами: перепады давления воздуха внутри синусов, изменение давления в субэпителиальных кровеносных сосудах и др. Когда устья параназальных синусов перекрываются вследствие отека слизистой оболочки, а кислород из содержащегося внутри синуса воздуха абсорбируется в кровеносные сосуды слизистой оболочки, внутри полости формируется отрицательное давление (так называемый вакуумный синусит), что вызывает выраженную боль в проекции соответствующего синуса (чаще максиллярного) (Whittet H.V., 1992).

Однако обструкция устья не является обязательным условием болезненности придаточных пазух носа. Даже пазухи с сохраненным пассажем воздуха при ОРВИ могут быть болезненны, что указывает на важную роль воспалительных медиаторов в развитии этого симптома. Такие медиаторы, как брадикинин, вызывают ощущение боли путем прямой стимуляции чувствительных волокон тройничного нерва или за счет растяжения сосудов субэпителиальной кровеносной сети, опосредованного вегетативной регуляцией тонуса сосудистой стенки. При изменении положения тела (положение лежа, наклон головы вниз) боль в проекции синусов усиливается также вследствие переполнения субэпителиальной венозной сети (Falck B. et al., 1989). Этот симптом сам по себе не является признаком бактериального генеза острого риносинусита и не может служить показанием для начала антибактериальной терапии.

### Боль в горле

Першение в горле является одним из первых симптомов ОРВИ и развивается вследствие раннего проникновения вирусных агентов из нижней носовой раковины в носоглотку. Ощущение першения вызвано стимуляцией чувствительных окончаний черепных нервов, иннервирующих носо- и ротоглотку, на выброс брадикинина и простагландинов при воспалении (Rees G.L., Eccles R., 1994). Боль в горле может присоединиться позже, при развитии фарингита, тонзиллита, которые могут быть вызваны не только вирусной, но и бактериальной флорой.

### Слезотечение

Слезотечение и слезостояние (эпифора) при ОРВИ опосредованы как нейрогенным механизмом (гиперсекреция слезной железы), так и нарушением проходимости слезных путей. Устье носослезного протока, расположенное под нижней носовой раковиной, сдавливается за счет воспаления и отека слизистой оболочки нижнего носового хода (Eccles R., 2005). Помимо того, носослезный проток обладает собственной развитой венозной сетью (кавернозная ткань), подобно таковой в слизистой оболочке носа, которая также реагирует на внедрение возбудителя ОРВИ по вышеуказанному для назального эпителия нейровегетативному механизму, дополнительно затрудняя отток слезной жидкости в полость носа (Ayub M. et al., 2003).

### Кашель

Развитие кашля при ОРВИ опосредовано вовлечением кашлевой рефлекторной дуги, афферентная и эфферентная части которой представлены соответствующими волокнами блуждающего нерва (рис. 3). Рецепторы его чувствительных ветвей расположены в дыхательных путях, начиная с гортани и ниже (Widdicombe J.G., 1995).

Однако это не означает, что кашель обязательно является следствием распространения воспаления на гортань и нижележащие дыхательные пути. Стимуляция рецепторов блуждающего нерва возможна при затекании назального секрета в положении лежа (во время сна); также следует учитывать, что блуждающий нерв осуществляет сенсорную иннервацию наружного уха, пищевода и др., а следовательно, причиной кашля во время сна могут служить и факторы, связанные не с ОРВИ, а с длительным нахождением в горизонтальном положении, например гастроэзофагеальный рефлюкс (Morice A.H., 2008).

В первые дни ОРВИ кашель обычно сухой, непродуктивный, нередко мучительный для пациента, что связано с повышением реактивности рецепторов кашлевой дуги вследствие снижения экспрессии  $M_2$ -мускариновых рецепторов, которые в норме снижают чувствительность сенсорных волокон (Jacoby D.V., 2004). В таком случае кашель может возникать при действии раздражителей, которые у здорового человека этого рефлекса не вызывают, — например при резком вдыхании воздуха.

Продуктивный кашель с отхождением мокроты присоединяется обычно позже, при распространении инфекции на нижние дыхательные пути; в этом случае кашлевой рефлекс связан с необходимостью выведения повышенного количества слизистого секрета и выполняет защитную функцию. При ОРВИ, вызванной менее агрессивными в отношении эпителия дыхательных путей рино- и коронавирусами, продуктивный кашель развивается реже, в то время как при гриппе, парагриппе — чаще.

### Системные проявления ОРВИ

Развитие системных проявлений ОРВИ — таких, как головная и мышечная боль, лихорадка и озноб, потеря аппетита и изменения настроения — опосредовано влиянием про-

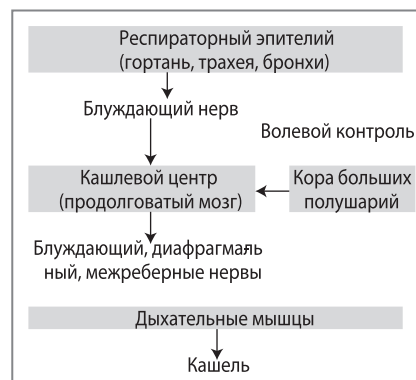


Рис.3. Рефлекторная дуга кашлевого рефлекса (модифицирован по: Eccles R., 2005)

воспалительных цитокинов (интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и др.), высвобождаемых из иммунокомпетентных клеток в ответ на внедрение возбудителя инфекции. Наиболее рано у взрослых пациентов обычно отмечают озноб, вызванный вазоконстрикцией кожной сети капилляров. Озноб и лихорадка развиваются как реакция на стимулы из терморегуляторного центра. В свою очередь, гипоталамический центр напрямую реагирует на выброс интерлейкинов-1 и -6, ФНО- $\alpha$ , а также опосредованно стимулируется импульсами, поступающими в головной мозг по центростремительным волокнам блуждающего нерва (Netea M.G. et al., 2000).

Боль в мышцах также является следствием влияния провоспалительных цитокинов. В частности, ФНО- $\alpha$  (ранее называемый кахетином именно из-за его способности вызывать распад мышечных протеинов) способствует деструкции белковых структур скелетных мышц с целью их последующей мобилизации в печень для синтеза опсонинов и прочих компонентов иммунного ответа. В дополнение определенную роль играет и простагландин  $E_2$ , синтезируемый в ответ на повышение продукции провоспалительных цитокинов (Cunha T.M. et al., 2008).

### Симптоматическое и патогенетическое лечение при ОРВИ

Как указано выше, этиотропное лечение доступно лишь в отношении вируса гриппа (вакцинация, специфическая противовирусная терапия); в прочих случаях речь обычно идет о симптоматической терапии.

При понимании механизмов формирования назальных симптомов ОРВИ становится очевидно, что потенциальными мишенями для влияния на эти симптомы могут служить гистаминовые рецепторы слизистой оболочки носа (антигистаминные препараты II поколения); центр чихания, расположенный в стволе мозга (антигистаминные препараты I поколения, проникающие через гематоэнцефалический барьер); вегетативное звено регуляции тонуса капилляров слизистой оболочки носа (местные адrenomиметики, антихолинэргические препараты) и др.

С учетом вовлеченности рефлекторной дуги блуждающего нерва в процесс развития кашля при ОРВИ для уменьшения выраженности непродуктивного (!) мучительного кашля применяют противокашлевые препараты центрального (подавление кашлевого центра) и периферического (местноанестезирующего) действия. Для купирования боли в проекции синусов, головной боли можно применять анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты). В таких случаях речь идет о симптоматическом лечении, уменьшающем выраженность конкретного проявления ОРВИ, но не ускоряющем выздоровление в целом.

Однако попытки купировать все проявления ОРИ соответствующими симптоматическими средствами чреваты полипрагмазией: назначение одновременно назальных деконгестантов, антигистаминных препаратов, местных антисептиков (чья эффективность при вирусных инфекциях в целом весьма спорна), жаропонижающих и противовоспалительных препаратов, а также иммуномодулирующих средств является очевидно избыточной тактикой при банальной ОРИ. Кроме того, необходимость применения одновременно 4–6 различных препаратов существенно снижает приверженность пациентов лечению.

Вследствие широкой распространенности, высокой заболеваемости и сравнительно редких неблагоприятных исходов взрослые пациенты традиционно осуществляют самодиагностику и самолечение ОРИ, обращаясь за медицинской помощью в случае развития осложнений заболевания. При этом зачастую самолечение может нанести не меньший вред, чем отсутствие лечения: при попытке самостоятельно подобрать средства для облегчения каждого из вышеописанных симптомов ОРИ, больной неизбежно приходит к той же полипрагмазии. Опасность подобной тактики состоит не только в возрастании риска нежелательных реакций и возможности передозировки препарата, входящего в состав нескольких комбинированных средств, но также и в недостаточной изученности аспектов лекарственного взаимодействия всего представленного на фармацевтическом рынке множества доступных без рецепта препаратов.

### Фитотерапия при ОРИ

В то же время для облегчения симптомов ОРИ хороший эффект может дать применение фитопрепаратов: растительные экстракты содержат несколько активных компонентов, оказывающих синергичное патогенетическое действие. Как лечебные, так и нежелательные эффекты растительных средств и их комбинаций хорошо известны благодаря медицинскому опыту многих столетий. Кроме того, для растительных средств, в отличие от синтетических, характерно существование более широкого терапевтического окна (интервал между минимальной действующей терапевтической дозой и начальной дозой, вызывающей токсическое влияние), а следовательно — риск передозировки при их применении значительно ниже (Tapsell L.C. et al., 2006; Ernst E., 2007). Особенно актуален этот вопрос при лечении назальных симптомов ОРИ (острого риносинусита) с учетом того, что среднетерапевтическая доза некоторых синтетических сосудосуживающих препаратов приближается к токсической, в связи с чем высока вероятность передозировки и получения системных токсических эффектов со стороны других органов, имеющих выраженную адренергическую иннервацию сосудов (головной мозг, сердце, пищеварительный тракт и др.) (Морозова С.В., Митюк А.М., 2011).

Помимо того, важными преимуществами фитопрепаратов являются сравнительно низкая частота побочных реакций, в том числе аллергических, а также комплексность эффектов, направленных на ликвидацию патологического процесса (Ernst E., 2007; Сергиенко О.М., Жигунова А.К., 2013).

Врачебная практика подтверждает, что применение комбинированных фитопрепаратов является верной тактикой при ОРИ, позволяющей избежать полипрагмазии и повысить комплаенс.

Камнями преткновения при применении фитопрепаратов являются качество растительного сырья (загрязненность солями тяжелых металлов, пестицидами и др.); трудности стандартизации биологически активных веществ в сырье из дикорастущих лекарственных растений (Ernst E., 2007). Эти проблемы могут быть решены благодаря концепции фитониринга, разработанной профессором Михаэлем Поппом, основателем и председателем управления немецкой компа-

нии «Бионорика СЕ», являющейся одним из ведущих мировых производителей фитопрепаратов (Сергиенко О.М., Жигунова А.К., 2013). Фитониринг основан на объединении знаний в области фитотерапии с использованием возможностей, предоставляемых научно-техническим прогрессом, и подразумевает:

- тщательную селекцию растительного сырья;
- использование собственных плантаций в экологически благоприятной местности;
- точное соблюдение технологии выращивания сырья и экстракции;
- стандартизацию экстрактов с точным дозированием действующего вещества;
- контроль качества на всех этапах производства;
- создание обширной доказательной базы путем проведения экспериментальных и клинических исследований надлежащего качества (Юдин В., 2010).

### Комбинированный фитопрепарат Синупрет® как средство патогенетического лечения при остром риносинусите

В полном соответствии с основными принципами фитониринга создан препарат Синупрет®, в состав которого входят экстракты корня генцианы желтой (*Gentiana lutea*), цветков с чашечками первоцвета весеннего (*Primula veris*), травы щавеля обыкновенного (*Rumex acetosa*), цветков бузины черной (*Sambucus nigra*) и травы вербены аптечной (*Verbena officinalis*).

Этому препарату при остром и хроническом риносинусите свойственно патогенетическое терапевтическое действие в отношении чихания, ринореи, заложенности носа и боли в околоносовых пазухах за счет влияния на реологические свойства назального и параназального секрета, интенсивности локального воспалительного процесса в верхних дыхательных путях, а также иммуномодулирующего эффекта. Помимо этого, Синупрет® оказывает и общее действие — как прямое, благодаря иммуномодулирующему и противовоспалительному эффекту, так и опосредованное. В последние годы результатами исследований подтверждена противовирусная и антимикробная активность этого препарата, что дает возможность говорить об этиотропной терапии вышеуказанных инфекционных заболеваний.

### Секретолитическое действие

Как известно, вязкость секрета (как назального, так и продуцируемого слизистой оболочкой параназальных синусов) в значительной степени определяется секрецией ионов хлора через апикальные мембраны выстилающего эти слизистые оболочки эпителия. Этот механизм является одним из ключевых в контроле состояния мукоцилиарного транспорта, и его нарушения (в том числе при активных воспалительных процессах в полости носа) приводят к образованию густой вязкой слизи, выведение которой из носовых ходов, околоносовых синусов затрудняется. Формируется механическая обструкция устьев вышеуказанных пазух, развивается острый, а затем и хронический риносинусит.

Эффективность препарата Синупрет® как секретолитика продемонстрирована в экспериментах *in vitro* на культуре эпителия носовой перегородки мыши. Синупрет® вызывает существенное ускорение транспорта хлоридов через апикальную мембрану эпителиоцитов путем активации регулятора трансмембранной проводимости, что способствует улучшению реологических свойств продуцируемого ими секрета (Virgin F. et al., 2011).

### Противовоспалительное действие

Изучена и противовоспалительная активность препарата

Синупрет®. В экспериментальных исследованиях установлена его способность при пероральном введении оказывать противовоспалительное действие на модели острого воспаления карагинан-индуцированного плеврита у крыс. Это проявляется в уменьшении объема выпота и числа лейкоцитов, снижении концентрации простагландина E<sub>2</sub> в экссудате и циклооксигеназы-2 — в ткани легких. По мнению авторов исследования, это обуславливает широкие возможности применения препарата Синупрет® при риносинусите и прочих вирусных/микробных назальных инфекциях, связанных с развитием воспаления (Rossi A. et al., 2012).

При проведении клинического исследования отмечено снижение изначально повышенного, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей, уровня провоспалительных цитокинов — интерлейкин-6 и ФНО-α — при применении препарата Синупрет® у пациентов с острым средним отитом (Chkhaidze I. et al., 2007).

### Иммуномодулирующее и противовирусное действие

По результатам экспериментального исследования *in vivo* установлено, что Синупрет® обладает иммуномодулирующей активностью, значимо повышая устойчивость экспериментальных животных к заражению вирусом из семейства возбудителей парагриппа *Paramyxoviridae*.

Заслуживает внимания тот факт, что вышеуказанный эффект препарата Синупрет® превосходит таковой синтетического секретолитика амброксола и эталонного иммуномодулятора мурамилдипептида (p<0,05) (Schmolz M. et al., 2001).

Показана также способность препарата Синупрет® оказывать иммуномодулирующее действие в отношении нейтрофильных гранулоцитов крови, регулируя их адгезию и продукцию супероксидов (Farinacci M. et al., 2008).

В последние годы проведена работа по изучению противовирусного действия препарата Синупрет® в отношении РНК- и ДНК-содержащих патогенных для человека вирусов: вирус гриппа А (Chile 1/83 (H1N1)); свиного гриппа (А/California/07/2009 (H1N1)); парагриппа типа 3; респираторно-синцитиального вируса (штамм Long); человеческого риновируса В (подтип 14); вируса Коксаки (подтип А9); аденовируса С (подтип 5). Активность препарата оценивали по динамике цитопатогенного эффекта и общего числа вирусных частиц. Зависимая от концентрации препарата противовирусная активность отмечена против широкого спектра как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, независимо от наличия суперкапсида (вирусной оболочки). Наиболее значительный эффект продемонстрирован в отношении риновирусов (наиболее частых возбудителей ОРВИ у человека), аденовирусов и риносинцитиальных вирусов (Glatthaar B. et al., 2009; Glatthaar-Saalmüller B. et al., 2011).

### Антимикробное действие

Не следует забывать о том, что возбудителями ОРВИ нередко становятся не только вирусы, но и бактерии, при этом достоверная дифференциальная диагностика вирусного и бактериального воспаления не всегда быстро осуществима. Эта проблема становится особенно актуальной, когда возникает вопрос о необходимости назначения антибиотиков.

Нерациональное применение антибиотиков, их безрецептурный отпуск в совокупности с самолечением приводят к росту числа резистентных штаммов, причем в первую очередь речь идет именно о тех микроорганизмах, которые наиболее часто являются возбудителями ОРВИ. В то же время создание принципиально новых классов антибиотиков, несмотря на колоссальные усилия фармацевтической промышленности, задерживается. По этой причине в последние годы интерес мировой медицинской общности прикован к поиску аль-

тернативных антимикробных субстанций, в том числе среди известных растительных средств. Развитие резистентности возбудителей к растительным антибактериальным компонентам, по мнению некоторых авторов, отмечается реже, чем к «классическим» антибиотикам (Münch G., 2012).

Средства, изготовленные из различных частей растений, применяют в медицине уже в течение многих сотен лет, однако лишь в последние десятилетия проведены работы по выявлению конкретных компонентов, ответственных за противомикробное действие. Антибактериальными свойствами обладают такие группы веществ растительного происхождения, как фенолы и полифенолы; терпеноиды и эфирные масла; алкалоиды; лектины и полипептиды (Cowan M.M., 1999).

Антимикробные свойства препарата Синупрет® продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. Показана его активность в отношении пневмококкового острого риносинусита у кроликов, индуцированного путем интраназального введения *Streptococcus pneumoniae* (Stierna P. et al., 1991). В отношении пневмококкового острого риносинусита антибактериальное действие препарата Синупрет® сравнимо с таковым ампициллина, что подтверждено результатами бактериологических и гистопатологических исследований (Ismail C., 2005).

Согласно данным, полученным при исследовании антибактериальной активности препарата Синупрет® и отдельных его компонентов, такие типичные возбудители инфекционных заболеваний дыхательных путей, как *Staphylococcus aureus* (в том числе метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis* и некоторые штаммы *Haemophilus influenzae*, чувствительны к комплексному воздействию активных компонентов препарата Синупрет® при эталонной минимальной бактерицидной концентрации <4% (Münch G., 2012).

Закономерно, что рассматриваемый комплекс растительных экстрактов демонстрирует высокую (почти 100%) эффективность в отношении грамположительных возбудителей, однако сравнительно невысокую (12,5%) — в отношении грамотрицательных. Эта особенность свойственна всем растительным антимикробным субстанциям и связана с особенностями строения клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Липополисахариды, представленные во внешнем слое наружной мембраны таких возбудителей, препятствуют транспорту молекул активного вещества в клетку. Кроме того, содержащиеся в периплазматическом пространстве (между наружной и цитоплазматической мембранами) ферменты — протеазы, липазы, фосфатазы, нуклеазы, β-лактамазы — вызывают распад проникших в периплазму антимикробных веществ (Nikaido H., 1994; Shan B. et al., 2007). Преодоление резистентности грамотрицательных микроорганизмов к растительным антибактериальным средствам возможно с помощью растительных же веществ, повышающих чувствительность возбудителей инфекций, и на сегодняшний день является предметом тщательного изучения.

Заслуживает внимания тот факт, что Синупрет® обладает бактерицидным действием в том числе в отношении метициллинрезистентных штаммов стафилококка, что, очевидно, может указывать на вовлечение дополнительных механизмов повышения чувствительности при применении комплекса растительных экстрактов по сравнению с изолированными моноэкстрактами. Все 5 входящих в состав этого препарата экстрактов по отдельности продемонстрировали не настолько высокие результаты, как комплексный препарат в целом, что также подтверждает синергичность действия его активных компонентов (Münch G., 2012).

Поистине обширная клиническая доказательная база, включающая рандомизированные исследования надлежаще-

го качества, подробно рассмотрена в наших предыдущих публикациях, посвященных применению препарата Синупрет® при остром и хроническом риносинусите, а также (в отечественной практике) при отите, аденоидите, посттравматическом и послеоперационном отеке в области ЛОР-органов, заболеваниях, сопровождающихся образованием вязкой мокроты (бронхит, трахеит) (Синупрет® — комбинированный препарат растительного происхождения с комплексным действием, 2001; Щербак И.Б., 2012; Жигунова А.К., 2013).

### Заклучение

Таким образом, комбинированный фитопрепарат Синупрет® является эффективным с точки зрения доказательной меди-

### Гострі респіраторні інфекції: основні прояви, механізми розвитку, симптоматична і патогенетична терапія А.К. Жигунова

У формування симптомів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) імунологічна відповідь організму на потрапляння вірусу робить навіть більший внесок, ніж власне шкідлива дія інфекційного агента. Важливу роль у розвитку як місцевих, так і загальних проявів відіграють прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, -6; фактор некрозу пухлини-α), брадикинін, а також нейро-refлекторні механізми. Основними локальними проявами ГРІ у більшості випадків є назальні симптоми, які розвиваються буквально з першого дня захворювання і зберігаються до 5–7 і більше діб. При цьому гострий запальний процес у 90% випадків поширюється на слизову оболонку не лише носової порожнини, але і навколососових пазух (гострий риносинусит). Фіто-препарат Синупрет® — комплексний засіб патогенетично орієнтованої терапії, здатний нормалізувати реологічні та біологічні властивості назального секрету, позитивно впливати на мукоциліарний кліренс, поліпшувати носове дихання і дренаж параназальних синусів, а також зумовлювати імунотулювальну, противірусну та антимікробну дію. Його застосування дозволяє уникнути поліпрагмації і підвищити прихильність пацієнтів до лікування.

**Ключові слова:** гострі респіраторні інфекції, прозапальні цитокіни, брадикинін, гострий риносинусит, фітоніринг, Синупрет®.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Жигунова А.К. (2013) Острый риносинусит: патогенез, особенности диагностики и лечения. Синупрет® в комплексной терапии острого риносинусита. Укр. мед. часопис, 5(97): 73–76 (<http://www.umj.com.ua/article/67027>).
- Кривопустов С.П. (2011) Синупрет в практике педиатрии: с позиции доказательной медицины. Совр. педиатр., 2(36): 52–57.
- Морозова С.В., Митюк А.М. (2011) Физиологические и клинические аспекты носового дыхания. РМЖ (Русский медицинский журнал), 19(23): 1405–1412.
- Петрова Л.Г. (2013) Современные принципы лечения острых риносинуситов у детей. Оториноларингология. Восточная Европа, 2(11): 97–102.
- Сергиенко О.М., Жигунова А.К. (2013) Роль и место фитотерапии в лечении состояний, сопровождающихся продуктивным кашлем. Укр. мед. часопис, 1(93): 76–80 (<http://www.umj.com.ua/article/53537>).
- Синупрет® — комбинированный препарат растительного происхождения с комплексным действием (2001) Укр. мед. часопис, 6 (26): 82–87 (<http://www.umj.com.ua/article/1624>).
- Щербак И.Б. (2012) Синупрет®: качество, подтвержденное временем. Укр. мед. часопис, 4 (90): 1 21–1 26 (<http://www.umj.com.ua/article/38920>).
- Юдин В. (2010) Фитотерапия: прошлое, настоящее и будущее. Укр. мед. часопис, 2 (76): 13–17 (<http://www.umj.com.ua/article/3022>).
- Ayub M., Thale A.B., Hedderich J. et al. (2003) The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regulation of tear outflow. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 44 (11): 4900–4907.
- Beutler B. (2003) Science review: key inflammatory and stress pathways in critical illness — the central role of the Toll-like receptors. Crit. Care, 7 (1): 39–46.
- Chkhaidze I., Nemsadze K., Gotsadze K. et al. (2007) Systemic inflammatory responses in patients with acute otitis media and the impact of treatment with sinupret. Georgian Med. News, 151: 40–44.
- Cowan M.M. (1999) Plant products

as antimicrobial agents. Clin. Microbiol. Rev., 12 (4): 564–582.

13. Cunha T.M., Verri W.A.Jr., Schivo I.R. et al. (2008) Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. J. Leukoc. Biol., 83 (4): 824–832.

14. Eccles R. (2000) Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol., 120 (5): 580–595.

15. Eccles R. (2003) Upper airway reflexes and involvement of the lower airway. In: J. Corren, A. Togias, J. Bousquet (Eds) Upper and low respiratory disease. Marcel Dekker, New York, p. 87–103.

16. Eccles R. (2005) Understanding the symptoms of the common cold and influenza. Lancet Infect. Dis., 5 (11): 718–725.

17. Eccles R. (2011) Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. Rhinology, 49 (2): 131–138.

18. Eccles R., Weber O. (Eds) (2009) Common Cold. Springer, Biomedicine, p. 25–45.

19. Ernst E. (2007) Herbal medicines: balancing benefits and risks. Novartis Found Symp., 282: 154–167.

20. Falck B., Svanholm H., Aust R.,

### Acute respiratory infections: main manifestations, mechanisms of development, symptomatic and pathogenetic therapy А.К. Жигунова

In formation of acute respiratory infection (ARI) symptoms immunological response against the virus introduction brings even greater impact than the actual damaging effect of an infectious agent. Proinflammatory cytokines (interleukin-1, -6, tumor necrosis factor-α), bradykinin and neuroreflexory mechanisms play an important role in development of both local and general manifestations. The main local manifestations of ARI in most cases are nasal symptoms that develop from the very first day of the disease and saved up to 5–7 days or more. In 90% of cases acute inflammation covers not only mucosa of the nasal cavity, but of the paranasal sinuses also (acute rhinosinusitis). Fitodrug Sinupret® is the complex medicine of pathogenetic oriented therapy that can normalize the rheological and biological properties of nasal secretions, positive impact on mucociliary clearance, improve nasal breathing and drainage of paranasal sinuses and provide immunomodulatory, antiviral and antimicrobial action. Its use allows to avoid polypharmacy and improve treatment compliance.

**Key words:** acute respiratory infections, proinflammatory cytokines, bradykinin, acute rhinosinusitis, phytoneering, Sinupret®.

as antimicrobial agents. Clin. Microbiol. Rev., 12 (4): 564–582.

13. Cunha T.M., Verri W.A.Jr., Schivo I.R. et al. (2008) Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. J. Leukoc. Biol., 83 (4): 824–832.

14. Eccles R. (2000) Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol., 120 (5): 580–595.

15. Eccles R. (2003) Upper airway reflexes and involvement of the lower airway. In: J. Corren, A. Togias, J. Bousquet (Eds) Upper and low respiratory disease. Marcel Dekker, New York, p. 87–103.

16. Eccles R. (2005) Understanding the symptoms of the common cold and influenza. Lancet Infect. Dis., 5 (11): 718–725.

17. Eccles R. (2011) Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. Rhinology, 49 (2): 131–138.

18. Eccles R., Weber O. (Eds) (2009) Common Cold. Springer, Biomedicine, p. 25–45.

19. Ernst E. (2007) Herbal medicines: balancing benefits and risks. Novartis Found Symp., 282: 154–167.

20. Falck B., Svanholm H., Aust R., Bäcklund L. (1989) The relationship between body posture and pressure in occluded maxillary sinus of man. Rhinology, 27 (3): 161–167.

21. Farinacci M., Colitti M., Sgorlon S., Ste-fanon B. (2008) Immunomodulatory activity of plant residues on ovine neutrophils. Vet. Immunol. Immunopathol., 126 (1–2): 54–63.

22. Glatthaar B., Saalmüller A., Haunschild J., Amon A. (2009) Antiviral activity of a composition of Gentiana lutea L., Primula veris L., Sambucus nigra L., Rumex spec. and Verbena officinalis L. (Sinupret®) against viruses causing respiratory infections. Eur. J. Integr. Med., 1 (4): 258.

23. Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. (2011) Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. Phytomedicine, 19 (1): 1–7.

24. Gwaltney J.M.Jr., Phillips C.D., Miller R.D., Riker D.K. (1994) Computed tomographic study of the common cold. N. Engl. J. Med., 330 (1): 25–30.

25. Hattori M., Taylor T.D. (2009) The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.*, 16 (1): 1–12.
26. Heikkinen T., Järvinen A. (2003) The common cold. *Lancet*, 361 (9351): 51–59.
27. Ismail C. (2005) Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound. *HNO*, 53 Suppl. 1: S38–S42.
28. Jacoby D.B. (2004) Pathophysiology of airway viral infections. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 17 (6): 333–336.
29. Johnston S., Holgate S. (1996) Epidemiology of viral respiratory infections. In: S. Myint, D. Taylor-Robinson (Eds.) *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Chapman & Hall, London, p. 1–38.
30. Leung A.K., Robson W.L. (1994) Sneezing. *J. Otolaryngol.*, 23 (2): 125–129.
31. Lu Y., Wang S., Zhang L. et al. (2013) Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infections in Jinan, China. *Clin. Dev. Immunol.*, Dec 2 [Epub ahead of print].
32. Morice A.H. (2008) Is reflux cough due to gastroesophageal reflux disease or laryngopharyngeal reflux? *Lung*, 186 Suppl. 1: S103–S106.
33. Muether P.S., Gwaltney J.M. Jr. (2001) Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold. *Clin. Infect. Dis.*, 33 (9): 1483–1488.
34. Münch G. (2012) Experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit der Pflanzenextrakte des Phytotherapeutikums Sinupret. *Christian-Albrechts Universität, Kiel*, 43 S.
35. Murray S., Del Mar C., O'Rourke P. (2000) Predictors of an antibiotic prescription by GPs for respiratory tract infections: a pilot. *Fam. Pract.*, 17 (5): 386–388.
36. Netea M.G., Kullberg B.J., Van der Meer J.W. (2000) Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin. Infect. Dis.*, 31 Suppl. 5: S178–S184.
37. Nikaido H. (1994) Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 264 (51–57): 382–388.
38. Rees G.L., Eccles R. (1994) Sore throat following nasal and oropharyngeal bradykinin challenge. *Acta Otolaryngol.*, 114 (3): 311–314.
39. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C. et al. (2012) The novel Sinupret® dry extract exhibits antiinflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*, 83 (4): 715–720.
40. Schmolz M., Ottendorfer D., März R.W., Sieder C. (2001) Enhanced resistance to Sendai virus infection in DBA/2J mice with a botanical drug combination (Sinupret). *Int. Immunopharmacol.*, 1 (9–10): 1841–1848.
41. Shan B., Cai Y.Z., Brooks J.D., Corke H. (2007) The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts. *Int. J. Food Microbiol.*, 117 (1): 112–119.
42. Stierna P., Kumlien J., Carlsöö B. (1991) Experimental sinusitis in rabbits induced by aerobic and anaerobic bacteria: models for research in sinusitis. *J. Otolaryngol.*, 20 (6): 376–378.
43. Stockley R.A., Bayley D., Hill S.L. et al. (2001) Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax*, 56 (5): 366–372.
44. Tapsell L.C., Hemphill I., Cobiac L. et al. (2006) Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med. J. Aust.*, 185 (4 Suppl.): S4–S24.
45. Turner R.B. (1997) Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 78 (6): 531–539.
46. Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. (2011) Биофлавоноиды препарата Синупрет® стимулируют трансэпителиальное перемещение хлорида in vitro и in vivo. *PMЖ (Русский медицинский журнал)*, 21: 1–5.
47. Whittet H.B. (1992) Infraorbital nerve dehiscence: the anatomic cause of maxillary sinus «vacuum headache»? *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 107 (1): 21–28.
48. Widdicombe J.G. (1995) Neurophysiology of the cough reflex. *Eur. Respir. J.*, 8 (7): 1193–1202.
49. Williams R.G., Eccles R. (1992) Nasal airflow asymmetry and the effects of a topical nasal decongestant. *Rhinology*, 30 (4): 277–282.
50. Zambon M.C., Stockton J.D., Clewley J.P., Fleming D.M. (2001) Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet*, 358 (9291): 1410–1416.